

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-53721

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)2月22日

A 61 K 9/30

7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全5頁)

⑭ 発明の名称 被覆顆粒を含む錠剤

⑰ 特 願 昭63-205380

⑱ 出 願 昭63(1988)8月18日

⑲ 発 明 者 岡 田 実 千葉県印旛郡印西町木下東4-7-20  
 ⑲ 発 明 者 入 本 和 人 千葉県八千代市勝田台7-27-5-708  
 ⑲ 発 明 者 笠 井 収 一 千葉県成田市吾妻2-2-11-102  
 ⑲ 発 明 者 岩 佐 曜 千葉県四街道市鹿渡886-16  
 ⑲ 出 願 人 エスエス製薬株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号  
 ⑲ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

PTO 2002-3680

S.T.I.C. Translations Branch

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

被覆顆粒を含む錠剤

## 2. 特許請求の範囲

1. 被覆顆粒を含有する医薬品組成物を圧縮成型して得られる錠剤において、被覆顆粒が更に水溶性高分子又は酸可溶性高分子の保護被膜でコーティングされたものであることを特徴とする被覆顆粒を含む錠剤。
2. 被覆顆粒の被膜が不溶性高分子、腸溶性高分子またはワックス類の内の1種または2種以上から成るものである請求項第1項記載の錠剤。
3. 被覆顆粒中に活性医薬品を含む請求項第1項又は第2項記載の錠剤。
4. 被覆顆粒及び非被覆顆粒部に活性医薬品を含む請求項第1項、第2項及び第3項のいずれかの項記載の錠剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、被覆顆粒を水溶性高分子又は酸可溶性高分子で2重にコーティングしたのち圧縮成型した錠剤に関するものであり、更に詳細には、被覆顆粒を含む医薬品組成物を圧縮成型したときに被覆顆粒の被膜の破壊を防止した、2重被覆顆粒を含む錠剤に関する。

(従来の技術及びその課題)

顆粒に腸溶性、酸可溶性あるいは不溶性の被膜を施し、味・匂いの隠蔽、徐放性等の各種の機能を付加することは広く一般に行われている。この被覆顆粒はそのまま、あるいは、硬質ゼラチンカプセルや軟質ゼラチンカプセルに充填されて供されるが、圧縮成型して錠剤とした場合には、そのときの圧縮力によって被膜が破壊されその機能を失ったり、変化したりすることが多い。そのために、錠剤型の徐放性製剤を調製する場合には、あらかじめ圧縮による被膜の破壊を予測して、不溶性の高分子等でコーティングすることにより、更に放出を抑えた顆粒を製した後、圧縮成型して錠剤とすることが

行われている。しかし、圧縮成型時の被膜の破壊は、被膜の状態、非被覆部の性質等に左右され、その予測は非常に困難であるため、得られた錠剤の放出特性は予め予測したものと異なることが多い。

(課題を解決するための手段)

かかる実情において、本発明者は被覆顆粒を圧縮成型した場合の被膜の破壊に関し、鋭意研究を行った結果、被覆顆粒を水溶性高分子又は酸可溶性高分子でコーティングし圧縮成型した錠剤は、被覆顆粒の特性・機能を損なわずに、被膜の破壊を防止できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、被覆顆粒を含有する医薬品組成物を圧縮成型して得られる錠剤において、被覆顆粒が更に水溶性高分子又は酸可溶性高分子の保護被膜でコーティングされたものであることを特徴とする被覆顆粒を含む錠剤を提供するものである。

本発明で使用される水溶性高分子又は酸可溶

の高分子又はワックス類と混合して用いてもよい。

本発明で使用される水溶性高分子又は酸可溶性高分子の被覆量は特に制限されるものではなく、被覆顆粒の特性及び共に打錠される賦形剤の特性に合わせて決定されるが、通常5～50%の範囲にある。

本発明の錠剤を製するには、まず、被覆顆粒を常法により水溶性高分子又は酸可溶性高分子でコーティングし2重の被覆顆粒を製する。その際に、必要に応じて適当な可塑剤、滑沢剤、着色剤等を加えることができる。次いで、その2重の被覆顆粒を、必要に応じて適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、賦香剤、安定化剤等を含む従来公知の打錠用組成物と混合し圧縮成型することで製造される。

また、被覆顆粒の被膜が徐放性あるいは腸溶性の被膜であり、投与後早期にある程度の血中濃度を得るためには、保護被膜あるいは非被覆顆粒部に活性医薬品を配合することがで

性高分子は、生体内へ投与された場合に実質的に被覆顆粒の被膜の機能を変化させずに、圧縮加工するときの圧縮力に耐えうように被覆顆粒を保護する役割を有する。したがって、本発明で使用される保護被膜は、上記役割を果たし得るような水溶性高分子又は酸可溶性高分子であればよく、特に限定されないが、好ましい具体例として、水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ゼラチン等があげられ、酸可溶性高分子としては、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等があげられる。これら高分子は単独であるいは2種以上を混合して用いてもよく、生体内へ投与された場合に実質的に被覆顆粒の被膜の機能をさまたげることなく、圧縮加工するときの圧縮力の耐え得るように被覆顆粒を保護することができれば、腸溶性、水不溶性

きる。

更に、本発明の錠剤は、通常用いられている方法により、有核錠、多層錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠とすることができる。

(作用及び効果)

かくして得られた本発明の被覆顆粒を含む錠剤は、水溶性高分子又は酸可溶性高分子コーティングの作用により、圧縮成型処理されても被覆顆粒の皮膜の機能を損なうことなく、所期の効果を得ることができるものである。

(実施例)

以下に本発明の実施例を示し、本発明を詳細に説明する。

#### 実施例1

裸顆粒aの製造：

ジクロフェナクナトリウム800g、コーンスターチ400gを混合し微粉碎し、微粉末を得る。28～35メッシュに整粒した白糖600gを芯としてヒドロキシプロピルセルロース25gをエチルアルコール475gに溶解

した液を掛けながら、微粉末を転動造粒し、球形顆粒を製し、55℃にて3時間乾燥する。この乾燥顆粒の16メッシュを通過し、35メッシュを通過しないものを裸顆粒aとする。

#### 実施例2

被覆顆粒bの製造：

実施例1で製した裸顆粒a 800gを流動層コーティング装置に入れ、下記の組成のコーティング液2746gで常法に従ってスプレーコーティングを行い、被覆顆粒bを製する。このものの被覆量は裸顆粒に対し23%であった。

| 組 成           | %     |
|---------------|-------|
| メタアクリル酸コポリマーL | 6.5   |
| タルク           | 0.2   |
| エチルアルコール      | 93.3  |
| 合 計           | 100.0 |

#### 実施例3

2重の被覆顆粒cの製造：

実施例2で製した被覆顆粒b 500gを流動層コーティング装置に入れ、下記の組成のコー

ウム20g、ステアリン酸マグネシウム4g、タルク4gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量400mg、直径10mmの本発明錠剤を製した。

#### 実施例5

比較錠剤の製造：

結晶セルロース240g、コーンスターチ25g、乳糖172.5gの混合末に10%(w/w)のヒドロキシプロピルセルロースの50%エチルアルコール溶液125gを加えて練合し、常法により顆粒を製した。次いで、この顆粒203.6g、実施例2の被覆顆粒b140.3g、乳糖28.1g、カルボキシメチルセルロースカルシウム20g、ステアリン酸マグネシウム4g、タルク4gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量400mg、直径10mmの錠剤を製した。

#### 実施例6

実施例4で得られた本発明錠剤、実施例5で得られた比較錠剤、被覆顆粒bの溶出を溶出液

ーティング液1369gで常法に従ってスプレーコーティングを行い、2重の被覆顆粒cを製する。このものの被覆量は被覆顆粒bに対し20%であった。

| 組 成               | %     |
|-------------------|-------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 6.5   |
| マクロゴール6000        | 0.5   |
| タルク               | 0.2   |
| エチルアルコール          | 66.8  |
| 精製水               | 27.0  |
| 合 計               | 100.0 |

#### 実施例4

本発明錠剤の製造

結晶セルロース240g、コーンスターチ25g、乳糖172.5gの混合末に10%(w/w)のヒドロキシプロピルセルロースの50%エチルアルコール溶液125gを加えて練合し、常法により顆粒を製した。次いで、この顆粒203.6g、実施例3で得た2重の被覆顆粒c188.4g、カルボキシメチルセルロースカルシ

として試験開始から30分間まではpH4.5の試験液を用い、30分後から60分間ではpH6.8の試験液(日本薬局方-第11改正、第2液)を用い、回転バドル法(日本薬局方-第11改正)100r.p.mで測定した。その結果を表1に示した。本発明錠剤は、比較錠剤のように被膜の破壊が見られないばかりでなく、比較顆粒剤と同じ溶出特性を示している。

表1

| 経過時間<br>(分)  | 溶 出 率 (%)     |               |                |
|--------------|---------------|---------------|----------------|
|              | 実施例4<br>(本発明) | 実施例5<br>(比較例) | 被覆顆粒b<br>(比較例) |
| pH 4.5<br>30 | 1.5           | 21.5          | 1.2            |
| pH 6.8<br>60 | 99.7          | 98.5          | 99.2           |

#### 実施例7

裸顆粒dの製造：

テオフィリン800g、コーンスターチ375g、28~35メッシュに整粒した白糖

600g及びヒドロキシプロピルセルロース25gをエチルアルコール475gに溶解した液を用い、実施例1と同様な方法で裸顆粒dを得た。

#### 実施例8

被覆顆粒eの製造：

実施例7で製した裸顆粒d 800gを流動層コーティング装置に入れ、下記の組成のコーティング液1684gで常法に従ってスプレーコーティングを行い、被覆顆粒eを製する。このものの被覆量は裸顆粒に対し8%であった。

| 組 成            | %     |
|----------------|-------|
| エチルセルロース       | 2.7   |
| ポリビニルピロリドン K30 | 0.9   |
| タルク            | 0.2   |
| エチルアルコール       | 96.2  |
| 合 計            | 100.0 |

#### 実施例9

本発明で用いる2重の被覆顆粒fの製造：

実施例8で製した被覆顆粒e 600gを流

被覆顆粒e 123.2g、結晶セルロース150g、乳糖70.8g、ステアリン酸マグネシウム3g、タルク3gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量350mg、直径9mmの錠剤を製した。

#### 実施例12

実施例10で得られた本発明錠剤、実施例11で得られた比較錠剤、被覆顆粒eの溶出を溶出液としてpH1.2の液を用い、回転バドル法（日本薬局方—第11改正）、100r.p.mで測定した。その結果を表2に示した。本発明錠剤は、比較顆粒とほぼ同じ溶出特性を示し、比較錠剤のように放出速度が変化していない。

表 2

| 経過時間<br>(時間) | 溶 出 率 (%)      |                |                |
|--------------|----------------|----------------|----------------|
|              | 実施例10<br>(本発明) | 実施例11<br>(比較例) | 被覆顆粒e<br>(比較例) |
| 1            | 25.0           | 45.3           | 24.5           |
| 5            | 56.5           | 81.2           | 54.2           |

動層コーティング装置に入れ、下記の組成のコーティング液2000gで常法に従ってスプレーコーティングを行い、2重の被覆顆粒fを製する。このものの被覆量は被覆顆粒eに対し20%であった。

| 組 成          | %     |
|--------------|-------|
| ポリビニルアセタール   |       |
| ジエチルアミノアセテート | 6.0   |
| エチルアルコール     | 47.0  |
| アセトン         | 47.0  |
| 合 計          | 100.0 |

#### 実施例10

本発明錠剤の製造：

2重の被覆顆粒f 147.8g、結晶セルロース150g、乳糖46.2g、ステアリン酸マグネシウム3g、タルク3gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量350mg、直径9mmの本発明錠剤を製した。

#### 実施例11

比較錠剤の製造：

#### 実施例13

裸顆粒gの製造

セファレキシム1400g、乳糖160g、精製白糖200g、結晶セルロース200gの混合末に、ヒドロキシプロピルセルロース40gをエチルアルコール760gに溶解した液を加えて練合する。この練合物を円筒造粒機を用いて造粒した後、マルメライザーを用いて、球状の顆粒を製し、55℃にて2時間乾燥する。この乾燥顆粒のうち、16メッシュを通過し、35メッシュを通過しないものを裸顆粒gとする。

#### 実施例14

被覆顆粒hの製造：

実施例13で製した裸顆粒g 800gを流動層コーティング装置に入れ、実施例2の組成のコーティング液3582gで常法に従ってスプレーコーティングを行って被覆顆粒hを製する。このものの被覆量は裸顆粒gに対して30%であった。

#### 実施例15

## 2重の被覆顆粒iの製造:

実施例14で製した被覆顆粒h 400gを流動層コーティング装置に入れ、実施例3の組成のコーティング液1111gで常法に従ってスプレーコーティングを行い、2重の被覆顆粒iを製する。このものの被覆量は被覆顆粒hに対し20%であった。

## 実施例16

## 本発明錠剤の製造:

セファレキシン700g、乳糖90g、精製白糖200gの混合末に、ヒドロキシプロピルセルロース10gをエチルアルコール190gに溶解した液を加え練合し、55℃にて2時間乾燥し、常法により顆粒を製した。次いで、この顆粒53.6g、実施例15の2重の被覆顆粒i195g、結晶セルロース143.4g、ステアリン酸マグネシウム4g、タルク4gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量800mg、直径13mmの本発明錠剤を製した。

ら30分まではpH1.2の試験液(日本薬局方-第11改正、第1液)を用い、30分後から60分間ではpH6.8の試験液(日本薬局方-第11改正、第2液)を用い、回転バドル法(日本薬局方-第11改正)100r.p.mで測定した。その結果を表3に示した。本発明による錠剤の溶出特性は比較顆粒剤に比べあまり変化していないのに対して、比較錠剤で溶出特性が大きく変化している。

表3

| 経過時間<br>(分)  | 溶 出 率 (%)      |                |                |
|--------------|----------------|----------------|----------------|
|              | 実施例16<br>(本発明) | 実施例17<br>(比較例) | 実施例18<br>(比較例) |
| pH 1.2<br>30 | 33.5           | 52.1           | 30.9           |
| pH 6.8<br>60 | 98.7           | 98.5           | 98.1           |

以 上

## 実施例17

## 比較錠剤の製造:

セファレキシン700g、乳糖90g、精製白糖200gの混合末に、ヒドロキシプロピルセルロース10gをエチルアルコール190gに溶解した液を加え練合し、55℃にて2時間乾燥し、常法により顆粒を製した。次いで、この顆粒53.6g、実施例14の被覆顆粒h162.5g、結晶セルロース143.4g、乳糖31.5g、ステアリン酸マグネシウム4g、タルク4gを均一に混合したのち圧縮成型し、1錠当たり重量800mg、直径13mmの錠剤を製した。

## 実施例18

## 比較顆粒剤の製造:

裸顆粒g10.7g、被覆顆粒h32.5gを混合したのち、432mgに分包し顆粒剤を製した。

## 実施例19

実施例16で得られた本発明錠剤、実施例17で得られた比較錠剤、実施例18で得られた比較顆粒剤の溶出を溶出液として試験開始か